

Mestrado Integrado em Medicina

**Revisão Retrospectiva de Glioblastomas operados no CHP  
entre 2010 e 2014: Caracterização da Amostra e Estudo dos  
Factores de Prognóstico**

Penélope Cristina Correia

Porto, Maio de 2017

Mestrado Integrado em Medicina

**Revisão Retrospectiva de Glioblastomas operados no CHP  
entre 2010 e 2014: Caracterização da Amostra e Estudo dos  
Factores de Prognóstico**

Autora: Penélope Cristina Correia

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Correio electrónico: penelopeccorreia@gmail.com

Orientadora: Célia Maria de Paiva Pinheiro

Assistente Hospitalar Graduada de Neurocirurgia do Centro Hospitalar do Porto

Professora Auxiliar Convidada de Neurocirurgia do MIM do ICBAS-UP

Porto, Maio de 2017

## AGRADECIMENTOS

---

À Dra. Célia Pinheiro pela disponibilidade  
e orientação durante a realização deste trabalho.

À Professora Carolina Lemos pelo inestimável apoio,  
em particular na análise estatística dos dados,  
e constante entusiasmo em colaborar com os estudantes.

E por fim, a todas as pessoas que de alguma forma tornaram possível e menos árdua  
a conclusão deste trabalho e de todo o meu percurso académico.

Resumo .....	v
Abstract .....	vi
Abreviaturas e Siglas .....	vii
Introdução .....	1
Materiais e Métodos .....	3
Amostra .....	3
Abordagem Terapêutica .....	3
Variáveis analisadas .....	3
Definição de Sobrevivência e Progressão .....	4
Análise Estatística .....	4
Resultados .....	5
Características da Amostra .....	5
Sobrevivência e Progressão .....	6
Factores de Prognóstico .....	6
Discussão .....	11
Referências Bibliográficas .....	17

**Introdução:** O glioblastoma é o tumor cerebral primário mais comum e letal nos adultos que, apesar dos progressos na abordagem terapêutica, continua associado a reduzidos tempos de sobrevivência. Diversas variáveis têm sido investigadas como possíveis preditoras do prognóstico, contudo as suas definitivas influências ainda são pouco consensuais.

**Objectivos:** Com este estudo retrospectivo pretende-se caracterizar a amostra e identificar variáveis com possível valor prognóstico/preditivo de maior sobrevivência nesta população.

**Metodologia:** 132 doentes com glioblastoma primário operados no Centro Hospitalar do Porto foram identificados desde 2010 a 2014, inclusive. A sobrevivência e progressão da doença foram analisadas através do método de Kaplan-Meier e do modelo de regressão de Cox, tendo em conta diversas variáveis extraídas dos registos clínicos.

**Resultados:** A idade mediana foi de 64 anos (57-68,75) e o rácio homem: mulher foi de 1,8:1. Ao diagnóstico, a maioria dos glioblastomas consistia em um foco único (72%) com >4cm (43,9%), localizado no lobo frontal (29,5%) do hemisfério direito (47,7%) e apresentando um padrão de captação de contraste sólido (44,7%). A abordagem terapêutica mais comum foi a ressecção total (43,9%) seguida do protocolo Stupp (75%). Os tempos de sobrevivência e progressão medianos foram de 11,38 (5,78-18,13) e 6,77 (3,88-14,72) meses, respectivamente. As variáveis estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) na análise univariável para o tempo de sobrevivência foram a idade, lateralização, focalidade, extensão da ressecção cirúrgica e realização do protocolo Stupp, tendo as últimas duas sido as únicas variáveis estatisticamente relevantes no tempo de progressão. Na análise multivariável, a idade, extensão da ressecção cirúrgica e realização do protocolo Stupp mantiveram um impacto significativo na sobrevivência ( $p < 0,05$ ), e apenas a última variável na progressão.

**Conclusão:** Neste estudo, uma idade  $\geq 60$  anos, glioblastomas bihemisféricos, multifocais, uma menor ressecção cirúrgica e a não realização do protocolo Stupp, foram factores significativamente associados a uma menor sobrevivência, e os últimos dois igualmente associados a uma célere progressão.

**Palavras-chave:** estudo retrospectivo, glioblastoma, factores prognóstico, sobrevivência, progressão

**Introduction:** Glioblastoma is the most common and lethal primary brain tumor in adults, which, despite progress in the therapeutic approach, continues to be associated with low survival rates. Several variables have been investigated as potential predictors of prognosis, but their definitive influences remain poorly consensual.

**Objectives:** This retrospective study aims to characterize the sample and to identify variables with a potential prognostic/predictive value of better survival in this population.

**Methods:** 132 patients with primary glioblastoma, operated at Centro Hospitalar do Porto between 2010 and 2014, were identified. Survival and disease progression were analyzed using the Kaplan-Meier method and the Cox regression model, taking into account several variables extracted from the clinical records.

**Results:** The median age was 64 years (57-68,75) and the male: female ratio was 1,8: 1. At diagnosis, the majority of the glioblastomas was a single focus (72%) with >4cm (43,9%), located in the frontal lobe (29,5%) of the right hemisphere (47,7%) and presented a solid pattern in the contrast capture (44,7%). The most common therapeutic approach was total resection (43,9%) followed by the Stupp protocol (75%). Median survival and progression times were 11,38 (5,78-18,13) and 6,77 (3,88-14,72) months, respectively. The statistically significant variables on univariate analysis for survival time were age, lateralization, focality, surgical resection extension and Stupp protocol, with the last two being the only statistically relevant variables on progression time. In the multivariate analysis, age, extent of surgical resection, and the Stupp protocol maintained a significant impact on survival, and only the last variable maintained it on progression time.

**Conclusion:** In this study, age  $\geq 60$  years old, bilateral, multifocal glioblastoma, reduced surgical resection and non-application of the Stupp protocol were significantly associated with lower survival, and the latter two were also associated with rapid progression.

**Keywords:** retrospective study, glioblastoma, prognostic factors, survival, progression

CHP – Centro Hospitalar do Porto  
EGFR – Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico  
GB – Glioblastoma  
HR – *Hazard Ratio*  
IC – Intervalo de Confiança  
IDH1 – Isocitrato Desidrogenase 1  
MGMT – O<sup>6</sup>-Metilguanina-ADN Metiltransferase  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
p53 – Proteína 53  
PSK – *Performance Status* de Karnofsky  
RMN – Ressonância Magnética Nuclear  
RST – Ressecção Subtotal  
RT – Radioterapia  
RTo – Ressecção Total  
TAC – Tomografia Axial Computorizada  
TMZ – Temozolomida  
TP – Tempo de Progressão  
TS – Tempo de Sobrevivência

O glioblastoma (GB) é o tumor cerebral primário mais comum e letal nos adultos, correspondendo a cerca de 12-15% de todos os tumores intracranianos e a 50-60% dos astrocitomas [Iacob e Dinca (2009)]. A idade mediana dos doentes aquando do diagnóstico é de 64 anos [Fisher *et al.* (2007)], apresenta uma maior incidência em indivíduos de raça branca e ocorre 1,6 vezes mais frequentemente no sexo masculino [Kohler *et al.* (2011)].

Durante muitos anos, a principal forma de enfrentar este tumor passava pela máxima ressecção cirúrgica possível. Contudo, a abordagem cirúrgica apenas não é capaz de eliminar a totalidade do GB devido à sua natureza localmente agressiva e infiltrativa, dificultando o delineamento das margens do tumor intra-operatoriamente [Stummer *et al.* (2006); Wen e Kesari (2008)]. Assim, com a finalidade de eliminar o maior número de células tumorais possíveis, os doentes passaram a ser sujeitos a radioterapia (RT) adjuvante, conseguindo-se desta forma uma sobrevivência mediana de 12,1 meses, comparativamente aos 6 meses alcançados apenas com cirurgia [Stupp *et al.* (2005)]. Embora as primeiras investigações com agentes quimioterápicos tenham demonstrado limitados benefícios, após os bons resultados dos estudos desenvolvidos por Stupp *et al.* (2005), o tratamento considerado *standard* actualmente consiste em RT com temozolomida (TMZ) concomitante e adjuvante após cirurgia, prolongando-se assim a mediana da sobrevivência para os actuais 14,6 meses.

Apesar dos marcados progressos que se têm verificado nos últimos anos relativamente ao tratamento do GB, a sobrevida destes doentes continua a ser reduzida, a maioria apresentando progressão da doença ao fim de 6,9 meses e sendo raros os casos que atingem longos tempos de sobrevivência [Stupp *et al.* (2005)]. Consequentemente, a combinação de cirurgia, RT e quimioterapia é considerada um tratamento paliativo e não curativo [Stupp *et al.* (2009)].

Na tentativa de melhorar a resposta à terapêutica, já diversas variáveis foram investigadas como possíveis preditoras de maior sobrevivência. As mais frequentemente relatadas são a idade do doente, a performance *status* e a extensão da ressecção cirúrgica [Chaudhry *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013); Ostrom *et al.* (2014)]. Grande ênfase tem também sido dada à caracterização molecular deste tumor, cujas diferenças detectadas parecem ser responsáveis pela sua heterogeneidade na resposta à terapêutica e prognóstica [Brennan *et al.* (2013); Wilson *et al.* (2014)]. Os marcadores moleculares habitualmente reportados como preditores de sobrevivência são: expressão da O<sup>6</sup>-metilguanina-ADN metiltransferase (MGMT), mutações na isocitrato desidrogenase 1 (IDH1), amplificação do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) e mutações na proteína 53 (p53) [Chaudhry *et al.* (2013); Mazaris *et al.* (2014)]. Devido a estas recentes descobertas, o paradigma do tratamento do GB tenderá a alterar-se de um tratamento uniforme para uma abordagem mais personalizada baseada no perfil de biomarcadores e de outras



variáveis prognósticas, o que idealmente conduzirá a melhores resultados em termos de quantidade e qualidade de vida [Stommel *et al.* (2007); Quick *et al.* (2010); Chaudhry *et al.* (2013)]. Contudo, existe ainda pouco consenso relativamente aos seus impactos na história natural do GB, necessitando-se de estudos mais esclarecedores e de investigações explorando novas variáveis, uma vez que até à data nenhuma foi considerada definitivamente influenciadora do prognóstico. [Krex *et al.* (2007); Michaelsen *et al.* (2013)].

A identificação de factores de prognóstico tem-se mostrado importante para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, possibilitando que se atinjam maiores tempos de sobrevida e permitindo uma melhor compreensão de cada caso de GB, facilitando a antevisão do curso da patologia, nomeadamente, do tempo de sobrevida e do tempo de progressão [Chaudhry *et al.* (2013); Delgado-López e Corrales-García, (2016)]. Assim, os objectivos deste estudo são a caracterização da amostra, constituída por 132 doentes com GB operados no Centro Hospital do Porto (CHP) entre 2010 e 2014, e a identificação de variáveis com possível valor prognóstico/preditivo de maior sobrevivência nesta população.

Este estudo retrospectivo foi realizado sob aprovação da Comissão de Ética para a Saúde, Gabinete do Coordenador de Investigação, Direcção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação, e do Conselho de Administração do CHP – Ref.ª: 2016.239(202-DEFI/191-CES).

### **Amostra**

Os doentes foram identificados a partir dos registos histopatológicos do serviço de Anatomia Patológica do CHP, tendo sido reunidos todos os casos de GB ou equivalente (GB multiforme ou Astrocitoma grau IV), classificados de acordo com a classificação da OMS de 2007 [Louis *et al.* (2007)], desde 2010 até 2014, inclusive. Durante este período foram identificados 178 GB, dos quais 36 foram excluídos do estudo por não terem sido seguidos no hospital e/ou por não se dispor de informações clínicas acerca dos mesmos. Foram igualmente excluídos 10 casos de GB secundário.

Desta forma, o estudo incluiu 132 doentes diagnosticados com GB primário, intervencionados e seguidos durante um período mediano de 11,38 meses (5,78-18,13) no serviço de Neurocirurgia do CHP.

### **Abordagem Terapêutica**

Todos os doentes foram submetidos a intervenção cirúrgica, quer para confirmação diagnóstica mediante a realização de biópsia, quer para remoção tumoral através da realização de craniotomia. A extensão da ressecção tumoral foi baseada na impressão do cirurgião, classificando-se como macroscopicamente total ou subtotal.

O protocolo Stupp, ao qual a maioria dos doentes foi submetida, consistiu em RT durante 6 semanas numa dose total de 60Gy (repartida por doses diárias de 2Gy, 5 vezes por semana) e quimioterapia concomitante com TMZ numa dose de 75mg/m<sup>2</sup>/dia desde o início e até ao fim da RT, aplicando-se posteriormente, e após um intervalo de 4 semanas, 6 ciclos de TMZ (durante 5 dias a cada 28 dias, numa dose de 150mg/m<sup>2</sup> no primeiro ciclo e de 200mg/m<sup>2</sup> nos restantes). O uso concomitante de corticoterapia também foi tida em conta.

### **Variáveis analisadas**

As variáveis avaliadas como possíveis influenciadoras de prognóstico foram: sexo (masculino, feminino), idade (categorizada em <60 ou ≥60 anos), *performance status* de Karnofsky pré-operatório (PSK) (categorizado em <80 ou ≥80), tamanho tumoral (categorizado em ≤4 ou >4cm), localização (frontal, parietal, temporal, occipital, múltipla ou outra, nas quais se incluem as localizações mais profundas, como tálamo, corpo caloso e ínsula), lateralização (hemisfério esquerdo,

direito ou bihemisférico), focalidade (unifocal ou multifocal), contraste (anelar, cuja captação apenas se evidência na periferia da massa tumoral, ou sólido, no qual existe uma captação heterogénea do tumor), extensão da ressecção cirúrgica (ressecção total, RTo; subtotal, RST; ou biópsia), corticoterapia, protocolo Stupp (se foi aplicado ou não, e nos casos em que se aplicou, se este foi completo ou incompleto) e tempo desde a intervenção cirúrgica até ao início do protocolo Stupp (categorizado em  $\leq 4$  ou  $> 4$  semanas). Uma vez que os marcadores moleculares, nomeadamente o IDH1, o MGMT e o p53, não eram rotineiramente pesquisados durante os anos abrangidos neste estudo, estes não foram incluídos na análise prognóstica.

As características do tumor foram avaliadas a partir da revisão de imagens e relatórios de tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) pré-operatórias. As restantes variáveis foram recolhidas dos diários clínicos.

### **Definição de Sobrevivência e Progressão**

No final do estudo os parâmetros avaliados foram o tempo de sobrevivência (TS) e o tempo até progressão da doença (TP). O TS foi definido como o tempo decorrido desde o dia da intervenção cirúrgica até ao falecimento do doente ou último contacto médico, e o TP como o tempo desde o dia da intervenção cirúrgica até à data de evidência de progressão imagiológica.

### **Análise Estatística**

Uma análise descritiva foi utilizada para descrever as características demográficas e clínicas dos doentes. As variáveis categóricas apresentam-se sob a forma de contagens e percentagens, enquanto as variáveis contínuas como medianas e respectiva distância interquartilica.

O TS e o TP foram avaliados pelo método de Kaplan-Meier e as variáveis significativas foram determinadas através do teste *log-rank*. Foi de seguida realizada uma análise univariável através do modelo de regressão de Cox, por forma a se esclarecer o efeito relativo das diversas variáveis no TS e no TP. Aquelas que demonstraram ser estatisticamente significativas, e que não continham *missing values*, foram posteriormente incluídas numa análise multivariável, ajustada para o sexo e idade, através da regressão de Cox, aplicando o modelo *backward stepwise selection*. O *hazard ratio* (HR) de mortalidade foi estimado tendo em conta um intervalo de confiança (IC) a 95%.

Todas as análises supracitadas foram realizadas no *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Características da Amostra

Na Tabela I estão sumarizadas as características demográficas e clínicas dos doentes incluídos no estudo. A idade dos doentes variou entre 37 e 84 anos, apresentando uma mediana de 64 anos (57-68,75), sendo a maioria dos GB (67,4%) diagnosticada após os 60 anos de idade. Constatou-se uma predominância do sexo masculino, com uma representação de 64,4% da amostra e um rácio homem:mulher de 1,8:1. Dos doentes que disponham do registo da avaliação do seu estado funcional, a grande maioria tinha um PSK igual ou superior a 80, com apenas 1,5% da amostra apresentando índices inferiores.

As localizações preferências dos GB foram o lobo frontal (29,5%) e o lobo temporal (23,5%), com uma expressiva percentagem dos restantes casos, 25,8%, abrangendo mais do que um lobo cerebral. Ao diagnóstico, a maioria dos GB consistia em um foco tumoral único (72%) com mais de 4cm de maior eixo (43,9%), localizado no hemisfério direito (47,7%) e apresentando um padrão de captação de contraste sólido (44,7%).

Aproximadamente 70% dos doentes foram submetidos a uma tentativa de remoção cirúrgica, tendo-se conseguido uma RTo em 43,9% (Tabela II). A maioria dos doentes submetidos a biópsia, 30,3% da amostra, apresentava GB cuja remoção não era exequível (em áreas cerebrais mais profundas, áreas eloquentes, multifocais, entre outros). Três quartos dos doentes iniciaram tratamento oncológico de acordo com o protocolo Stupp, e em cerca de metade destes, não se verificaram

**Tabela I – Características demográficas e clínicas dos doentes (n = 132)**

Idade, n (%)	
< 60	43 (32,6)
≥ 60	89 (67,4)
Sexo, n (%)	
Feminino	47 (35,6)
Masculino	85 (64,4)
Performance status de Karnofsky, n (%)	
< 80	2 (1,5)
≥ 80	114 (86,4)
Missing values	16 (12,1)
Tamanho tumor, n (%)	
≤ 4cm	48 (36,4)
> 4cm	58 (43,9)
Missing values	26 (19,7)
Localização, n (%)	
Frontal	39 (29,5)
Parietal	10 (7,6)
Temporal	31 (23,5)
Occipital	8 (6,1)
Outra	10 (7,6)
Múltipla	34 (25,8)
Lateralização, n (%)	
Esquerda	58 (43,9)
Direita	63 (47,7)
Bihemisférico	11 (8,3)
Focalidade, n (%)	
Único	95 (72,0)
Múltiplo	26 (19,7)
Missing values	11 (8,3)
Contraste, n (%)	
Anelar	35 (26,5)
Sólido	59 (44,7)
Missing values	38 (28,8)

intercorrências que justificassem a sua suspensão, conseguindo desta forma completar o referido tratamento. A mediana do tempo decorrido desde a data da intervenção cirúrgica até ao início do protocolo Stupp foi de 5,14 semanas (4,32-7,00), tendo-se verificado o seu começo durante as primeiras 4 semanas em 9,1% dos doentes. De entre os não selecionados para o protocolo Stupp, representando 15,9% da amostra, no geral, foram submetidos a outro tipo de terapia oncológica, maioritariamente paliativa. A medicação com corticoesteróides concomitante ao tratamento oncológico foi também averiguada, confirmando-se o seu emprego em 52,3% da amostra.

**Tabela II – Características da abordagem terapêutica (n = 132)**

Tipo de cirurgia, n (%)	
Ressecção Total	58 (43,9)
Ressecção Subtotal	34 (25,8)
Biópsia	40 (30,3)
Protocolo Stupp, n (%)	
Sim	99 (75)
Completo	50 (50,5)
Incompleto	29 (29,3)
Missing values	20 (20,2)
Não	21 (15,9)
Missing values	12 (9,1)
Corticoterapia, n (%)	
Sim	69 (52,3)
Não	38 (28,8)
Missing values	25 (18,9)
Tempo até Protocolo Stupp, n (%)	
≤ 4 semanas	9 (9,1)
> 4 semanas	35 (35,4)
Missing values	55 (55,5)

## Sobrevivência e Progressão

Dos 132 doentes incluídos no estudo, 16 foram excluídos da avaliação da sobrevivência por não se possuir informação clínica sobre este parâmetro. Os 116 doentes avaliados apresentaram uma mediana de sobrevivência de 11,38 meses (5,78-18,13). Até à data de realização deste estudo, 109 (94,0%) doentes tinham falecido e 7 (6,0%) encontravam-se vivos, com uma mediana de sobrevivência de 30,3 meses (22,57-53,83).

Relativamente ao TP, 69 doentes dispunham de informação acerca deste desfecho clínico, dos quais 65 (94,2%) evidenciaram progressão da doença. A mediana de TP foi de 6,77 meses (3,88-14,72).

## Factores de Prognóstico

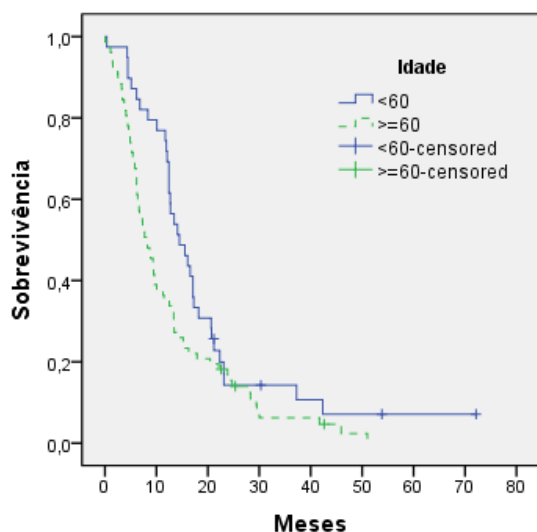
Através do método de Kaplan-Meier, as variáveis que demonstraram ter um impacto estatisticamente significativo na sobrevivência (Tabela III) foram: a idade ( $p = 0,022$ ) (Fig.1), a lateralização ( $p < 0,001$ ) (Fig.2), a focalidade ( $p < 0,001$ ) (Fig.3), o tipo de intervenção cirúrgica ( $p < 0,001$ ) (Fig.4) e a realização do protocolo Stupp ( $p < 0,001$ ) (Fig.5). O facto de os doentes completarem ou não o referido protocolo também revelou ter impacto no TS ( $p < 0,001$ ) (Fig.6),

Tabela III – Análise do tempo de sobrevivência em 116 doentes com GB

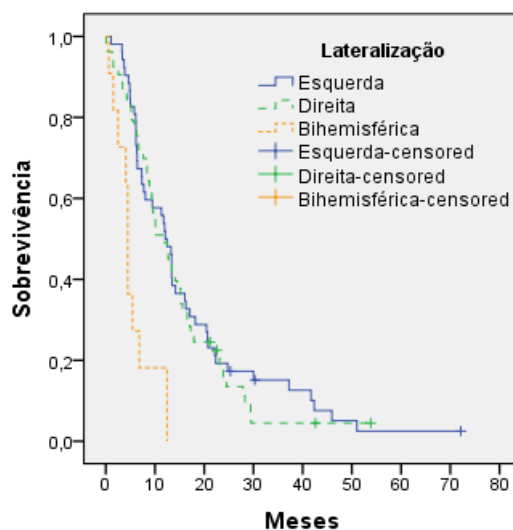
Variável	n	Kaplan-Meier		Análise Univariável			Análise Multivariável		
		Sobrevivência		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
		mediana (meses)	p						
<b>Sexo</b>	116		0,489						
Feminino	40	7,333		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Masculino	76	12,433		0,870	0,586-1,293	0,491			
<b>Idade</b>	116		0,022*						
<60	39	14,500		1,000 <sup>Δ</sup>	-		1,000 <sup>Δ</sup>	-	
≥60	77	8,033		1,599	1,066-2,398	0,023*	1,870	1,216-2,877	0,004*
<b>PSK</b>	101		0,094						
≥80	99	12,433		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
<80	2	5,767		3,174	0,761-13,238	0,113			
<b>Tamanho (cm)</b>	93		0,742						
≤4	40	9,467		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
>4	53	12,067		0,931	0,608-1,426	0,743			
<b>Localização</b>	116		0,540			0,558			
Frontal	34	9,400		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Parietal	8	23,833		0,515	0,225-1,180	0,117			
Temporal	28	13,467		0,832	0,496-1,395	0,486			
Occipital	8	11,300		0,802	0,369-1,747	0,579			
Múltipla	30	6,800		1,070	0,640-1,788	0,797			
Outra	8	12,500		1,166	0,534-2,545	0,700			
<b>Lateralização</b>	116		<0,001*			<0,001*			0,002*
Esquerdo	52	12,067		1,000 <sup>Δ</sup>	-		1,000 <sup>Δ</sup>	-	
Direito	53	11,467		1,100	0,738-1,641	0,639	0,962	0,632-1,462	0,854
Bihemisférico	11	4,433		4,200	2,106-8,378	<0,001*	3,437	1,633-7,234	0,001*
<b>Focalidade</b>	108		<0,001*						
Unifocal	84	12,700		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Multifocal	24	4,633		2,350	1,472-3,751	<0,001*			
<b>Contraste</b>	83		0,189						
Anelar	30	12,433		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Sólido	53	9,400		1,369	0,854-2,195	0,192			
<b>Cirurgia</b>	116		<0,001*			<0,001*			<0,001*
Total	50	13,467		1,000 <sup>Δ</sup>	-		1,000 <sup>Δ</sup>	-	
Subtotal	30	12,067		1,670	1,028-2,712	0,038*	1,728	1,032-2,894	0,037*
Biópsia	36	4,900		3,438	2,162-5,468	<0,001*	2,988	1,846-4,838	<0,001*
<b>Corticoterapia</b>	97		0,169						
Não	34	12,700		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Sim	63	11,300		1,364	0,874-2,127	0,172			
<b>Protocolo Stupp</b>	106		<0,001*						
Sim	85	13,367		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Não	21	4,867		9,193	4,908-17,221	<0,001*			
<b>Tempo até Stupp</b>	39		0,102						
>4 semanas	32	15,233		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
≤4 semanas	7	13,233		2,008	0,854-4,721	0,110			

<sup>Δ</sup> referência

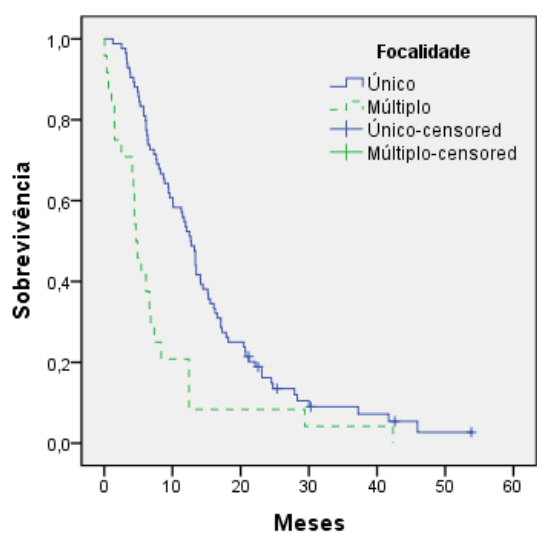
\* variáveis com significância estatística (p &lt; 0,05)



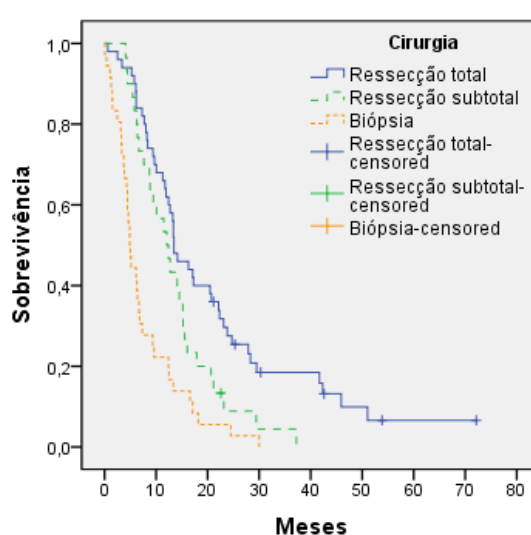
**Fig. 1** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a idade.



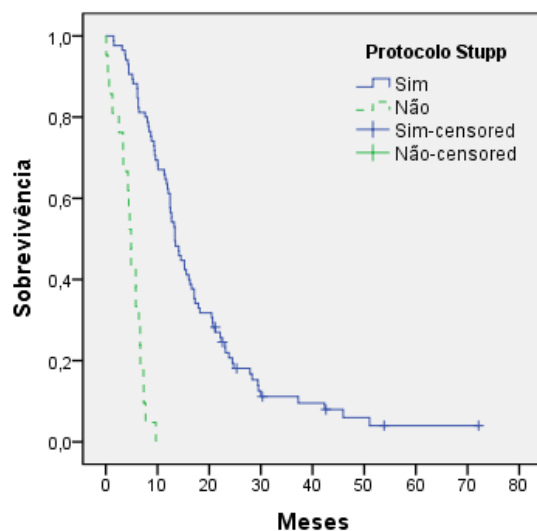
**Fig. 2** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a lateralização.



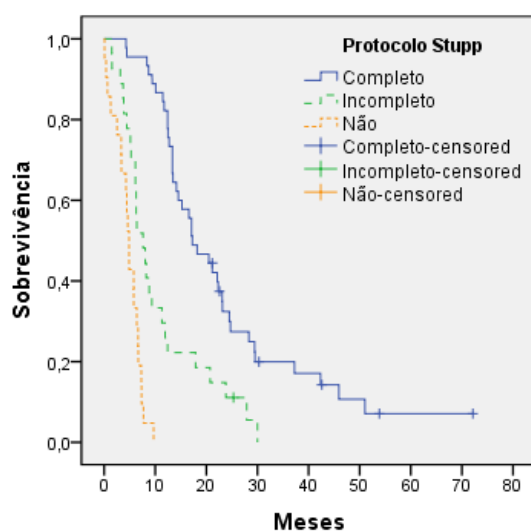
**Fig. 3** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a focalidade.



**Fig. 4** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o tipo de intervenção cirúrgica.



**Fig. 5** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a realização do protocolo Stupp.



**Fig. 6** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o término do protocolo Stupp.

apresentando TS medianos de 17,27 e 7,63 meses, respectivamente. Já o PSK ( $p = 0,043$ ) e a realização do protocolo Stupp ( $p = 0,003$ ) mostraram ter influência no TP dos GB (Tabela IV). Novamente, a distinção entre os doentes que completaram ou não o protocolo Stupp, evidenciou diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ), com TP medianos de 12,13 e 5,50 meses, respectivamente.

Na análise univariável da sobrevivência (Tabela III), as variáveis que demonstraram ter um significativo impacto negativo no TS incluíram uma idade mais avançada (HR 1,59;  $p = 0,023$ ), GB bihemisféricos (HR 4,20;  $p < 0,001$ ), GB multifocais (HR 2,35;  $p < 0,001$ ), ressecções cirúrgicas subtotais (HR 1,67;  $p = 0,038$ ), assim como a realização de apenas biópsia (HR 3,44;  $p < 0,001$ ), e a não realização do tratamento oncológico de acordo com o protocolo Stupp (HR 9,19;  $p < 0,001$ ). Quando comparados os doentes que não realizaram o protocolo Stupp com os que o realizaram, discriminando-os de acordo com o término do referido tratamento, identificou-se um impacto negativo estatisticamente significativo nos doentes que não completaram o protocolo (HR 2,87;  $p < 0,001$ ) e ainda mais pronunciado nos que não o realizaram (HR 12,98;  $p < 0,001$ ).

Apenas a RST (HR 1,83;  $p = 0,025$ ) e a não realização do protocolo Stupp (HR 4,53;  $p = 0,006$ ), demonstraram ter repercussões negativas significativas na análise univariável para o TP (Tabela IV). Novamente, quando comparados os doentes que não realizaram o protocolo Stupp, com os doentes que completaram, e com os que não terminaram, identifica-se um impacto negativo estatisticamente significativo para doentes que não completaram o tratamento (HR 3,60;  $p = 0,001$ ) e ainda mais evidente nos que não o realizaram (HR 12,57;  $p < 0,001$ ). O PSK deixou de ser um factor de prognóstico estatisticamente significativo, apesar de índices inferiores a 80 apresentarem um maior risco de progressão (HR 4,05;  $p = 0,063$ ).

Na análise multivariável, tanto a idade mais avançada (HR 1,87;  $p = 0,004$ ), os GB bihemisféricos (HR 3,44;  $p = 0,001$ ), como a extensão da ressecção cirúrgica (HR 1,73;  $p = 0,037$ , para a RST e HR 2,99;  $p < 0,001$ , para a biópsia), mantiveram as suas significâncias estatísticas como variáveis independentes para o TS (Tabela III).

Também na análise multivariável para o TP (Tabela IV), a ressecção cirúrgica subtotal (HR 1,83;  $p = 0,025$ ) se manteve como uma variável independente estatisticamente significativa.



**Tabela IV – Análise do tempo de progressão em 69 doentes com GB**

Variável	Kaplan-Meier			Análise Univariável			Análise Multivariável		
	n	Progressão mediana (meses)	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Sexo</b>	69		0,581						
Feminino	17	5,100		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Masculino	52	6,767		1,174	0,663-2,080	0,582			
<b>Idade</b>	69		0,360						
<60	32	9,300		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
≥60	37	5,133		1,257	0,769-2055	0,362			
<b>PSK</b>	67		0,043*						
≥80	65	7,567		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
<80	2	3,733		4,053	0,929-17,682	0,063			
<b>Tamanho (cm)</b>	54		0,868						
≤4	24	5,367		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
>4	30	6,167		1,048	0,600-1,831	0,868			
<b>Localização</b>	69		0,766			0,776			
Frontal	26	5,100		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Parietal	7	6,067		0,943	0,406-2,190	0,891			
Temporal	20	8,733		1,009	0,556-1,833	0,976			
Occipital	5	14,767		0,646	0,246-1,698	0,375			
Múltipla	10	5,100		0,567	0,243-1,322	0,189			
Outra	1	10,000		0,908	0,122-6,768	0,925			
<b>Lateralização</b>	69		0,665			0,679			
Esquerdo	32	7,767		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Direito	36	6,167		0,921	0,563-1,506	0,743			
Bihemisférico	1	5,000		2,204	0,293-16,563	0,442			
<b>Focalidade</b>	62		0,942						
Unifocal	58	6,767		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Multifocal	4	4,433		1,038	0,374-2,882	0,942			
<b>Contraste</b>	48		0,508						
Anelar	22	8,767		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Sólido	26	5,500		1,219	0,676-2,199	0,510			
<b>Cirurgia</b>	69		0,051			0,057			0,057
Total	41	9,300		1,000 <sup>Δ</sup>	-		1,000 <sup>Δ</sup>	-	
Subtotal	24	3,767		1,832	1,079-3,112	0,025*	1,832	1,079-3,112	0,025*
Biópsia	4	3,867		1,992	0,701-5,660	0,196	1,992	0,701-5,660	0,196
<b>Corticoterapia</b>	62		0,624						
Não	28	6,167		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Sim	34	6,767		1,138	0,676-1,915	0,626			
<b>Protocolo Stupp</b>	67		0,003*						
Sim	63	7,767		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
Não	4	3,433		4,534	1,538-13,369	0,006*			
<b>Tempo até Stupp</b>	31		0,326						
>4 semanas	25	9,300		1,000 <sup>Δ</sup>	-				
≤4 semanas	6	5,367		1,580	0,630-3,965	0,330			

<sup>Δ</sup> referência

\* variáveis com significância estatística ( $p < 0,05$ )

O GB é o tumor cerebral primário mais agressivo e comum nos adultos, cuja abordagem terapêutica, actualmente, inclui cirurgia e RT/TMZ concomitante e adjuvante segundo o protocolo Stupp. Infelizmente, a sobrevivência destes doentes continua reduzida, o que tem motivado a investigação de diversas variáveis que possam contribuir para um melhor prognóstico e conhecimento acerca desta neoplasia.

No presente estudo foi observada uma idade mediana ao diagnóstico de 64 anos, a qual está de acordo com as idades reportadas noutros estudos [Stark *et al.* (2012); Michaelsen *et al.* (2013); Field *et al.* (2014); Shields *et al.* (2015); Kole *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)]. Na grande maioria da literatura, verifica-se uma predominância do sexo masculino, com razões que variam de 1,4:1 a 2:1 [Ahmadloo *et al.* (2013); Kumar *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013); Field *et al.* (2014); Shields *et al.* (2015); Kole *et al.* (2016); Li *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)]. A razão de 1,8:1 detectada no presente estudo enquadra-se nas anteriormente referidas. Foi observado um TS e TP medianos de 11,38 e 6,77 meses, respectivamente, os quais são semelhantes aos descritos em diversos estudos [Ahmadloo *et al.* (2013); Kreth *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013); Shields *et al.* (2015); Randolph II *et al.* (2016)]. Baseando-nos nos factos anteriormente mencionados e na ausência de selecção dos doentes, podemos concluir que a amostra do estudo é uma boa representação da população geral de doentes com GB.

A idade e o PSK são das variáveis mais consistentemente consideradas preditoras da sobrevivência [Chaudhry *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013); Ostrom *et al.* (2014)]. Stark *et al.* (2012) e Kreth *et al.* (2013), semelhantemente ao presente estudo, utilizaram o limite dos 60 anos para separar a variável idade e assim averiguar a sua influência no prognóstico. Ambos concluíram que uma idade mais jovem está significativamente associada a uma maior sobrevida na análise univariável e multivariável, corroborando os resultados obtidos no nosso estudo, onde a sobrevivência mediana dos doentes com idade <60 foi significativamente superior aos dos com idade ≥60 (14,50 vs. 8,03 meses). Conclusões idênticas foram igualmente alcançadas em estudos que aplicaram diferentes limites de idade [Johnson *et al.* (2012); Ahmadloo *et al.* (2013); Adeberg *et al.* (2014); Field *et al.* (2014); Fekete *et al.* (2016); Gately *et al.* (2016); Kole *et al.* (2016); Li *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)]. A idade mais avançada é por vezes entendida como um impedimento às abordagens terapêuticas mais agressivas, devido à sua frequente associação a maiores comorbilidades e piores PSK. Contudo, apesar de, no presente estudo e nos desenvolvidos por Michaelsen *et al.* (2013) e Kole *et al.* (2016), a idade demonstrar ser uma variável independente para o TS, outras variáveis, como a extensão da ressecção cirúrgica e/ou a realização do protocolo Stupp, mantiveram-se superiores às abordagens menos agressivas (biópsia e RT) quando ajustadas para a idade na análise multivariável. Assim, a idade por si só não deve inviabilizar uma opção terapêutica

mais agressiva, e outras variáveis, tais como o PSK, outras comorbilidades e a extensão da ressecção cirúrgica, devem também ser consideradas [Michaelsen *et al.* (2013); Adeberg *et al.* (2014); Fekete *et al.* (2016); Gately *et al.* (2016); Kole *et al.* (2016)]. Apesar de a idade demonstrar ter influência no TP em alguns estudos [Ahmadloo *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013); Randolph II *et al.* (2016)], no presente estudo o impacto negativo da idade mais avançada não foi estatisticamente significativo.

Pelo facto de o PSK não ser consistentemente registado de forma clara nos diários clínicos dos doentes, muitos dos valores foram estimados a partir das notas clínicas de diversas consultas. Possivelmente devido a esta limitação do estudo, não se conseguiu identificar uma influência significativa desta variável no TS, nem confirmar um maior risco de progressão associado ao PSK <80 na análise univariável, onde apenas se observou uma tendência estatística.

Apesar de existir uma reconhecida maior incidência de GB nos homens, a variável sexo é constantemente indicada como não preditora da sobrevivência [Stark *et al.* (2012); Ahmadloo *et al.* (2013); Kumar *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013); Adeberg *et al.* (2014); Fekete *et al.* (2016); Gately *et al.* (2016)], nem do TP [Ahmadloo *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013)], o mesmo verificando-se na nossa análise estatística.

Relativamente às características tumorais, existe muito pouco consenso quanto às suas repercussões na sobrevivência dos doentes e na progressão da doença. No presente estudo, nenhuma teve um significativo impacto no TP, e aquelas que se associaram significativamente a um pior TS foram: os GB bihemisféricos, também reportado no estudo de Gately *et al.* (2016), e a multifocalidade, significância igualmente observada por Stark *et al.* (2012), Field *et al.* (2014) e Fekete *et al.* (2016). Esta discrepância de resultados reflecte possivelmente a heterogeneidade intrínseca dos GB, sendo a falta de unanimidade provavelmente melhor explicada por divergências em determinadas características intra-tumorais (moleculares/genéticas), do que pelas características tumorais analisadas neste estudo. Tal como referido por Weller *et al.* (2012), tumores que actualmente são agrupados tendo por base características morfológicas comuns, podem ser subclassificados, por exemplo através das vias moleculares, por forma que as subentidades resultantes sejam mais homogêneas sendo por isso passíveis de intervenções terapêuticas dirigidas.

A cirurgia é um dos principais pilares da abordagem inicial do GB. A evidência de que as ressecções cirúrgicas totais estão associadas a melhores prognósticos é observada em diversos estudos [Johnson *et al.* (2012); Stark *et al.* (2012); Ahmadloo *et al.* (2013); Kreth *et al.* (2013); Adeberg *et al.* (2014); Mazaris *et al.* (2014); Shields *et al.* (2015); Fekete *et al.* (2016); Gately *et al.* (2016); Li *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016); Trifiletti *et al.* (2017)]. No presente estudo foi igualmente demonstrado um significativo maior TS nos doentes submetidos a RTo comparativamente aos com RST ou biópsia. Apesar de também se ter verificado uma diferença estatisticamente significativa na análise uni e multivariável no TS dos doentes com RST relativamente aos que apenas realizaram biópsia, o benefício da RST sobre a biópsia ainda não está definitivamente

comprovado. Alguns dos estudos que se debruçaram sobre esta questão [Kreth *et al.* (2013); Trifiletti *et al.* (2017)] não identificaram uma diferença significativa na sobrevida entre as duas abordagens cirúrgicas. Estes resultados enfatizam ainda mais a importância de se tentar sempre a máxima ressecção cirúrgica possível como abordagem inicial do GB. Inclusive, o estudo desenvolvido por Li *et al.* (2016) preconiza uma ressecção cirúrgica além da RTo, removendo, desta forma, áreas cerebrais microscopicamente infiltradas por células tumorais. No entanto, apesar dos resultados concordantes com a grande maioria da literatura, devemos ter em atenção que o verdadeiro impacto do tipo de cirurgia aplicado no TS é difícil de avaliar, pois o grau da extensão cirúrgica é muitas vezes influenciado por outras variáveis que, por si só, já implicam um pior prognóstico (idade mais avançada, pior PSK, GB mais extenso, entre outras). Na bibliografia consultada, a relação entre a extensão da ressecção cirúrgica e a progressão da doença não é consensual, com estudos demonstrando ausência de relação [Kreth *et al.* (2013); Michaelson *et al.* (2013)] e outros identificando um impacto benéfico da RTo [Ahmadloo *et al.* (2013); Randolph II *et al.* (2016)]. No nosso estudo, os resultados obtidos foram pouco coerentes, identificando-se um significativo menor TP nas RST, mas não nas biópsias, comparativamente às RTo. Esta situação deve-se provavelmente ao reduzido número de doentes submetidos a biópsia na análise do TP.

Actualmente, o tratamento *standard* do GB é completado com a realização de um protocolo de RT e TMZ concomitante desenvolvido por Stupp *et al.* (2005), após a abordagem cirúrgica. O referido estudo demonstrou que a adição da quimioterapia com TMZ à RT melhorou de forma significativa a sobrevida dos doentes com GB, traduzindo-se num aumento mediano do TS de 2,5 meses. Este benefício foi também verificado em subgrupos de doentes associados a um pior prognóstico (idade mais avançada, PSK reduzido, submetidos apenas a biópsia) [Stupp *et al.* (2009); Koe *et al.* (2016)]. A mencionada vantagem em termos de sobrevida têm sido confirmada em vários estudos [Johnson *et al.* (2012); Stark *et al.* (2012); Kreth *et al.* (2013); Mazaris *et al.* (2014); Brown *et al.* (2016); Fekete *et al.* (2016); Gately *et al.* (2016); Koe *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)], assim como no presente estudo, manifestando-se por um TS mediano de 13,37 meses nos doentes que realizaram o protocolo Stupp, comparativamente aos 4,87 meses dos doentes que não o realizaram. O maior benefício na sobrevida verificado entre os nossos doentes deve-se principalmente ao reduzido TS do grupo que não realizou o protocolo Stupp. Esta situação ocorre em parte devido ao facto de alguns doentes mais idosos, com piores PSK e/ou outras variáveis de pior prognóstico, possivelmente nem analisadas no estudo, serem encaminhados para tratamentos paliativos ao invés do protocolo Stupp, contribuindo-se desta forma para o menor TS observado. No nosso estudo, através da subdivisão dos doentes que realizaram o protocolo Stupp, foi possível identificar diferenças estatisticamente significativas no TS mediano de 3 grupos de doentes: 4,87; 7,63 e 17,27 meses, nos doentes que não realizaram o protocolo, doentes que não o terminaram e nos doentes que o completaram, respectivamente. Da mesma forma que para o TS, o estudo identificou um impacto positivo

significativo da realização do protocolo Stupp no TP, observado igualmente noutros estudos [Kreth *et al.* (2013); Randolph II *et al.* (2016)], assim como na subdivisão dos doentes que realizaram o protocolo Stupp. Estes resultados consolidam a importância do tratamento adjuvante, realçando o seu benefício nos doentes que não completam o protocolo Stupp comparativamente aos que não o realizam, sugerindo que este deve ser iniciado mesmo em doentes que hipoteticamente não o conseguirão terminar. No entanto, na interpretação destes últimos resultados devemos igualmente ter em consideração o possível viés anteriormente mencionado.

Outra variável que tem sido sugerida como provável influenciadora do TS é o tempo decorrido desde a intervenção cirúrgica até ao início da terapia adjuvante. Tradicionalmente somos levados a pensar que o melhor é iniciar a terapia o mais precocemente possível após a cirurgia, principalmente em neoplasias com alto índice de proliferação como o GB, baseando-nos no facto que uma irradiação precoce irá evitar um maior crescimento e infiltração das células tumorais remanescentes [Lawrence *et al.* (2011)]. No entanto, já várias razões do foro da radiobiologia foram citadas contrariando as anteriores teorias, defendendo que imediatamente após a cirurgia o leito cirúrgico não está tão radiosensível devido ao edema e hipóxia [Lawrence *et al.* (2011); Noel *et al.* (2012); Han *et al.* (2015); Loureiro *et al.* (2016); Louvel *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)]. Alegam ainda que o início precoce da RT pode provocar mais danos cerebrais que benefícios, devido à ausência de tempo para a diminuição do leito cirúrgico, exigindo assim uma maior área de irradiação, para além de citarem um estudo pré-clínico que relatou danos cerebrais quando a RT é aplicada precocemente após cirurgia [Noel *et al.* (2012); Han *et al.* (2015); Loureiro *et al.* (2016); Louvel *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)]. E de facto, vários estudos têm comprovado que o atraso no início da RT, pelo menos até às 6 semanas pós-cirurgia, não tem repercussões negativas no TS [Lawrence *et al.* (2011); Noel *et al.* (2012); Han *et al.* (2015); Seidlitz *et al.* (2015); Sun *et al.* (2015); Loureiro *et al.* (2016); Louvel *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)] e no TP [Han *et al.* (2015); Seidlitz *et al.* (2015); Sun *et al.* (2015); Louvel *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)], alguns até evidenciando um benefício significativo em doentes submetidos a RT, RST e/ou biópsia apenas [Han *et al.* (2015); Kole *et al.* (2016); Randolph II *et al.* (2016)]. No presente estudo, também não foram identificadas diferenças significativas no TS e TP dos doentes que iniciaram o protocolo Stupp antes ou depois das 4 semanas de pós-operatório. Contudo, a altura ideal para se iniciar o protocolo Stupp é ainda controversa, apesar de a maioria dos estudos não evidenciarem qualquer benefício em prolongá-la além das 6 semanas, alguns deles até demonstrando um prejuízo no TS [Valduvico *et al.* (2013); Spratt *et al.* (2014); Sun *et al.* (2015)], aconselhando assim o período entre as 4-6 semanas [Lawrence *et al.* (2011); Noel *et al.* (2012)].

Os corticoesteróides, preferencialmente a dexametasona, são comumente prescritos aos doentes com GB, quer na altura do diagnóstico quer durante as intervenções terapêuticas (cirurgia e protocolo Stupp), com o objectivo de controlar as morbilidades neurológicas [Mayer *et al.* (2014)],

não existindo no entanto, qualquer *guideline* alusiva ao seu manuseamento nestes doentes [Deutsch *et al.* (2013)]. Porém, recentemente, o seu uso, algo indiscriminado, tem sido questionado nesta população de doentes. Os motivos que o justificam prendem-se com o efeito dos corticoesteróides no ciclo celular, provocando uma redistribuição das células no ciclo, com consequente radio e quimiorresistencia [Pitter *et al.* (2016)]; e com o próprio estado de hiperglicemia que lhes está associado, facilitando o crescimento e progressão tumoral devido à primazia das células neoplásicas pelo metabolismo glicolítico [Mayer *et al.* (2014); Shields *et al.* (2015); Tieu *et al.* (2015)]. Já vários estudos demonstraram um significativo impacto negativo no TP e na sobrevivência dos doentes com GB sob RT e TMZ, secundário ao uso de corticoesteróides e/ou à presença de hiperglicemia [Kumar *et al.* (2013); Michaelsen *et al.* (2013); Mayer *et al.* (2014); Shields *et al.* (2015); Tieu *et al.* (2015); Pitter *et al.* (2016)]. No presente estudo, não foi identificada uma influência significativa no TS nem no TP dos doentes quando simultaneamente submetidos ao protocolo Stupp e à corticoterapia. Esta ausência de significância pode ser explicada pelo facto de a informação relacionada à medicação com corticoesteróides não ser rotineiramente registada nos diários clínicos, fazendo com que possivelmente a alocação dos doentes nos grupos de análise da corticoterapia tenha sido imperfeita. Devido à frequente necessidade de alívio dos sintomas neurológicos relacionados com o GB ou com o tratamento, alguns investigadores têm sugerido medidas alternativas aos corticoesteróides, nomeadamente, Shields *et al.* (2015) e Pitter *et al.* (2016) mostraram resultados favoráveis no controlo sintomático com o uso de bevacizumab, um inibidor do factor de crescimento do endotélio vascular, isolado ou combinado com dexametasona, sem interferir na eficácia da RT e no TS. Tieu *et al.* (2015) sugere a adopção de terapias metabólicas, tais como dietas cetogénicas ou hipoglicídicas, como forma de combater os estados de hiperglicemia.

Pelo facto de se tratar de um estudo retrospectivo, o estudo acarreta as habituais possíveis limitações relacionadas com vieses de selecção dos doentes e do tratamento, que já foram sendo mencionados ao longo da discussão, nomeadamente os relativos ao grau da extensão cirúrgica e à realização ou não do protocolo Stupp poderem ser influenciados por outras variáveis prognósticas. Além disso, surgiram algumas limitações relacionadas com a reduzida amostragem de algumas subvariáveis e a falta de informação clínica de certas variáveis, tais como o estado funcional dos doentes de acordo com o PSK, a medicação com corticoesteróides e a data de início do protocolo Stupp, algumas das quais já referidas na discussão. Estas situações limitam a robustez dos resultados apresentados, não só por reduzir o número da amostra, mas também por cingir a aplicação de determinadas análises estatísticas, nomeadamente a análise multivariável, que iria de alguma forma controlar os vieses de selecção anteriormente referidos. Outra grande limitação do nosso estudo, visto que hoje em dia o tratamento do GB está em grande parte a ser direccionado pela caracterização molecular do tumor, é a ausência de informação relativa aos biomarcadores moleculares, uma vez que a sua determinação não era rotineiramente efectuada nos anos incluídos

no estudo. Os principais marcadores moleculares que poderiam ter impacto no prognóstico dos doentes seriam a expressão da MGMT e o estado mutacional para a IDH1, esta última recentemente incluída na subdivisão do GB na classificação da OMS [Louis *et al.* (2016)] devido à sua reconhecida influência no prognóstico desta neoplasia.

Em conclusão, apesar de ter existido alguma evolução em termos terapêuticos, a sobrevida dos doentes com GB mantém-se reduzida, sendo influenciada por múltiplos factores. Este estudo retrospectivo demonstrou que a realização do protocolo Stupp e, de alguma forma a extensão da ressecção cirúrgica, se relacionam com o TP, e que uma idade  $\geq 60$  anos, os GB bihemisférios, multifocais, uma menor ressecção cirúrgica e a não realização do protocolo Stupp, são factores significativamente associados a um menor TS. Desta forma, realça-se a importância de uma abordagem terapêutica inicial agressiva, com máxima ressecção cirúrgica possível seguida do protocolo Stupp, enquanto se investigam novas características tumorais que permitam homogeneizar subpopulações de GB e assim dirigir a terapêutica, melhorando a sobrevivência. Estes achados ajudam ainda a antever o prognóstico e a delinear mais precocemente a estratégia terapêutica, podendo ainda servir de base para a reflexão acerca da abordagem diagnóstica e terapêutica dos GB na nossa instituição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Adeberg S, Bostel T, König L, et al. (2014) A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? *Radiat Oncol.* 9:95;
- Ahmadloo N, Kani AA, Mohammadianpanah M, et al. (2013) Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme. *J Egypt Natl Canc Inst.* 25:21-30;
- Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. (2013) The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 155:462-477;
- Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. (2016) Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2:1460-1469;
- Chaudhry NS, Shah AH, Ferraro N, et al. (2013) Predictors of Long-Term Survival in Patients With Glioblastoma Multiforme: Advancements From the Last Quarter Century. *Cancer Invest.* 31:287-308;
- Delgado-López PD, Corrales-García EM (2016) Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol.* 18:1062-1071;
- Deutsch MB, Panageas KS, Lassman AB, et al. (2013) Steroid management in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 113:111-116;
- Fekete B, Werlenius K, Orndal C, et al. (2016) Prognostic factors for glioblastoma patients – a clinical population-based study. *Acta Neurol Scand.* 133:434-441;
- Field KM, Rosenthal MA, Yilmaz M, et al. (2014) Comparison between poor and long-term survivors with glioblastoma: Review of an Australian dataset. *Asia Pac J Clin Oncol.* 10:153-161;
- Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al. (2007) Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 25:867-890;
- Gately L, Collins A, Murphy M, et al. (2016) Age alone is not a predictor for survival in glioblastoma. *J Neurooncol.* 129:479-485;
- Han SJ, Rutledge WC, Molinaro AM, et al. (2015) The Effect of Timing of Concurrent Chemoradiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Neurosurgery.* 77: 248-253;
- Iacob G, Dinca E (2009) Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J Med Life.* 2:386-393;
- Johnson DR, Ma DJ, Buckner JC, et al. (2012) Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis. *Cancer.* 118:5608-5613;



Kohler BA, Ward E, Bridget J, et al. (2011) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2007, Featuring Tumors of the Brain and Other Nervous System. *J Natl Cancer Inst.* 103:714-736;

Kole AJ, Park HS, Yeboa DN, et al. (2016) Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for “Biopsy-Only” Glioblastoma Multiforme. *Cancer.* 122:2364-2370;

Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. (2013) Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol.* 24:3117-3123;

Krex D, Klink B, Hartmann C, et al. (2007) Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 130:2596-2606;

Kumar N, Kumar P, Angurana SL, et al. (2013) Evaluation of outcome and prognostic factors in patients of glioblastoma multiforme: A single institution experience. *J Neurosci Rural Pract.* 4:S46-55;

Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcyevesky D, et al. (2011) Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol.* 105:1-7;

Li YM, Suki D, Hess K, et al. (2016) The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg.* 124(4):977-988;

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114:97-109;

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 131:803-820;

Loureiro LVM, Victor ES, Callegaro-Filho D, et al. (2016) Minimizing the uncertainties regarding the effects of delaying radiotherapy for Glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 118:1-8;

Louvel G, Metellus P, Noel G, et al. (2016) Delaying standard combined chemoradiotherapy after surgical resection does not impact survival in newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiother Oncol.* 118:9-15;

Mayer A, Vaupel P, Struss HG, et al. (2014) Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol.* 190:933-938;

- Mazaris P, Hong X, Altshuler D, et al. (2014) Key determinants of short-term and long-term glioblastoma survival: A 14-year retrospective study of patients from the Hermelin Brain Tumor Center at Henry Ford Hospital. *Clin Neurol Neurosurg.* 120:103-12;
- Michaelsen SR, Christensen IJ, Grunnet K, et al. (2013) Clinical variables serve as prognostic factors in a model for survival from glioblastoma multiforme: an observational study of a cohort of consecutive non-selected patients from a single institution. *BMC Cancer.* 13:402;
- Noel G, Huchet A, Feuvret L, et al. (2012) Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: a French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol.* 109:167-175;
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. (2014) The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 16:896-913;
- Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. (2016) Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain.* 139:1458-1471;
- Quick A, Patel D, Hadziahmetovic M, et al. (2010) Current therapeutic paradigms in glioblastoma. *Rev Recent Clin Trials.* 5:14-27;
- Randolph II DM, McTyre ER, Paulsson AK, et al. (2016) Impact of timing of radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 151:73-78;
- Seidlitz A, Siepmann T, Löck S, et al. (2015) Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol.* 10:172;
- Shields LB, Shelton BJ, Shearer AJ, et al. (2015) Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol.* 10: 222;
- Spratt DE, Folkert M, Zumsteg ZS, et al. (2014) Temporal relationship of post-operative radiotherapy with temozolomide and oncologic outcome for glioblastoma. *J Neurooncol.* 116:357-363;
- Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, et al. (2012) Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 114:840-845;
- Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H; et al. (2007) Coactivation of Receptor Tyrosine Kinases Affects the Response of Tumor Cells to Targeted Therapies. *Science.* 318:287-290;
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 7:392-401;

- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 352:987-996;
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10:459-466;
- Sun MZ, Oh T, Ivan ME, et al. (2015) Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg.* 122:1144-1150;
- Tieu MT, Lovblom LE, McNamara MG, et al. (2015) Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J Neurooncol.* 124:119-126;
- Trifiletti DM, Alonso C, Grover S, et al. (2017) Prognostic Implications of Extent of Resection in Glioblastoma: Analysis from a Large Database. *World Neurosurgery* (em publicação);
- Valduvico I, Verger E, Bruna J, et al. (2013) Impact of radiotherapy delay on survival in glioblastoma. *Clin Transl Oncol.* 15:278-282;
- Weller M, Stupp R, Hegi M, et al. (2012) Individualized Targeted Therapy for Glioblastoma - Fact or Fiction? *Cancer J.* 18:40-44;
- Wen PY, Kesari S (2008) Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 359:492-507;
- Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH (2014) Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int.* 8:64.